

中药干预高脂血症相关信号通路的研究进展

裴 帅¹, 曹宁宁¹, 李晓璇¹, 张琬靖¹, 杨文静^{2*}, 肖学风^{1*}

1. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

2. 天士力医药集团股份有限公司 国际产业中心, 天津 300410

摘要: 高脂血症是因多种原因导致脂质代谢紊乱的一种病理状态, 可引起动脉粥样硬化等多种疾病的发生, 严重影响患者的生活质量。目前化学药治疗存在不良反应大、耐药等缺点。而中药用于治疗高脂血症的历史悠久, 临床经验丰富, 且以不良反应少、用药依从性好的优点成为近几年研究的热点。通过查阅分析国内外有关中药干预高脂血症信号通路的文献, 归纳总结出6条中药干预高脂血症相关信号通路, 分别为过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 信号通路、腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK) 信号通路、环磷酸腺苷 (cAMP) 信号通路、脂肪细胞因子 (Adipocytokine) 信号通路、法尼酯衍生物 X 受体 (FXR) - 小异二聚体伴侣 (SHP) 信号通路及磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) - 丝氨酸/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路, 以期治疗高脂血症的药物研发提供参考。

关键词: 中药; 高脂血症; 信号通路; 过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路; 腺苷酸激活蛋白激酶信号通路; 环磷酸腺苷信号通路; 脂肪细胞因子信号通路; 法尼酯衍生物 X 受体-小异二聚体伴侣信号通路; 磷脂酰肌醇-3-激酶-丝氨酸/蛋白激酶 B 信号通路

中图分类号: R926 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 01-0177-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.022

Research progress of traditional Chinese medicine intervention on signaling pathway associated with hyperlipidemia

PEI Shuai¹, CAO Ningning¹, LI Xiaoxuan¹, ZHANG Wanjing¹, YANG Wenjing², XIAO Xuefeng¹

1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. International industrial Center, Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Hyperlipidemia is a pathological condition of lipid metabolism disorder due to a variety of reasons, which can cause atherosclerosis and other diseases, and seriously affect patients' quality of life. At present, western medicine in the treatment of hyperlipidemia has many disadvantages such as high side effects, drug resistance and so on. However, traditional Chinese medicine has a long history in the treatment of hyperlipidemia, with rich clinical experience. Traditional Chinese medicine has become a hot topic in recent years due to its advantages of less side effects and good compliance. In this paper, by consulting and analyzing the local and international literatures on the signaling pathway of traditional Chinese medicine in the treatment of hyperlipidemia, the six signaling pathways of traditional Chinese medicine intervention on signaling pathway associated with hyperlipidemia are summarized, which were PPAR, AMPK, cAMP, Adipocytokine, FXR-SHP and PI3K-AKT, respectively, so as to provide reference for the research and development of drugs for hyperlipidemia.

Key words: traditional Chinese medicine; hyperlipidemia; signaling pathway; PPAR signaling pathway; AMPK signaling pathway; cAMP signaling pathway; Adipocytokine signaling pathway; FXR-SHP signaling pathway; PI3K-Akt signaling pathway

高脂血症是由多种原因导致的一种脂质代谢紊乱性疾病, 其特征是血清中总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平升高或高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平降低^[1]。临

收稿日期: 2021-06-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973557); 天津市自然科学基金重点项目 (20JCZDJC00010); 国家科技重大专项 (2018ZX09737-019, 2018ZX09303-024); 释药技术与药代动力学国家重点实验室 (天津药物研究院) 开发课题资助 (010162001)

第一作者: 裴 帅, 男, 在读硕士, 主要从事中药学研究。E-mail: suimeng9510@163.com

*共同通信作者: 杨文静, 女, 主要从事中药复方及国内外申报研究。E-mail: yangwenjing@tasly.com

肖学风, 女, 教授, 主要从事中药新药和药理学研究。E-mail: kai1219@163.com

床研究表明,高脂血症是导致动脉粥样硬化进而形成冠心病、心肌梗死、脑卒中等心脑血管事件的主要因素之一,有效防治高脂血症是预防心脑血管疾病的重要途径^[2]。目前临床上常用治疗高脂血症的化学药物有他汀类、胆固醇吸收抑制剂、纤维酸衍生物、胆汁酸螯合剂和PCSK9抑制剂等^[3]。常用于治疗高脂血症的中药及其有效成分有:化浊降脂汤、山楂、柴胡皂苷等^[4-6]。化学药物在临床上虽然被广泛应用,但其存在许多不良反应,如血糖升高、肌肉酸痛、恶心等,且长期服用甚至可导致横纹肌溶解、肝脏毒性^[7]。与化学药物相比,中药因不良反应少、安全性高、能达到增效减毒的治疗效果等优势,越来越受到关注。因此,中药治疗高脂血症的研究具有一定的临床价值。

高脂血症属中医“痰湿”“痰瘀”“血浊”和“血瘀”等范畴^[8],中医诊断为脾虚痰瘀互阻,病机为肝脾肾三脏之虚为本,痰浊瘀血为标,嗜食肥甘厚味,纵饮辛辣酒食,久之脾失健运,酿生痰浊,痰瘀互结,积聚体内,证见心悸、胸闷、脘痞、肢体麻木,表现为肥胖、疲乏、头晕等^[9-12]。其临床证型可分为痰浊内阻型、脾虚湿浊型、气滞血瘀型、肝肾阴虚型、痰瘀互结型等^[13]。根据不同证型,中药治疗从整体出发,通过辨证论治,发现多数患者属本虚标实,对于复杂的病情判断较为准确,作用疗效更为突出^[14]。笔者通过对中药干预高脂血症的信号通路综述发现,中药干预高脂血症涉及多种信号通路,主要包括过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)信号通路、腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)信号通路、环磷酸腺苷(cAMP)信号通路、脂肪细胞因子(Adipocytokine)信号通路、法尼酯衍生物X受体(FXR)-小异二聚体伴侣(SHP)信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)-丝氨酸/蛋白激酶B(Akt)信号通路,共6条。这一系列的信号转导途径具有级联放大作用,可通过调节胆固醇的代谢、脂肪酸合成等生物学过程,参与脂代谢,进而发挥治疗高脂血症作用。因此,本研究着重阐述中药干预高脂血症相关6条信号通路,以期今后中药治疗高脂血症的基础研究和临床应用提供参考。

1 PPAR信号通路

PPAR信号通路是目前研究高脂血症的非常经典信号通路,通过参与胆固醇的合成与分解、脂肪酸氧化等多种生物学过程,维持脂质代谢的动态平衡,从而调节血脂水平。PPAR是一类由配体激活的核转录因子超家族成员,包括PPAR α 、PPAR β/δ 和

PPAR γ 3种亚型,其具有高度序列同源性和相似结构,均通过与选择性配体结合后被激活,活化的PPAR与维甲类X受体(RXR)二聚化形成异二聚体,调控与脂质代谢生物过程相关靶基因的转录,调节血脂水平^[15-16]。但3种亚型分布在不同的组织中,具有不同的生理功能^[17]。PPAR信号通路见图1。

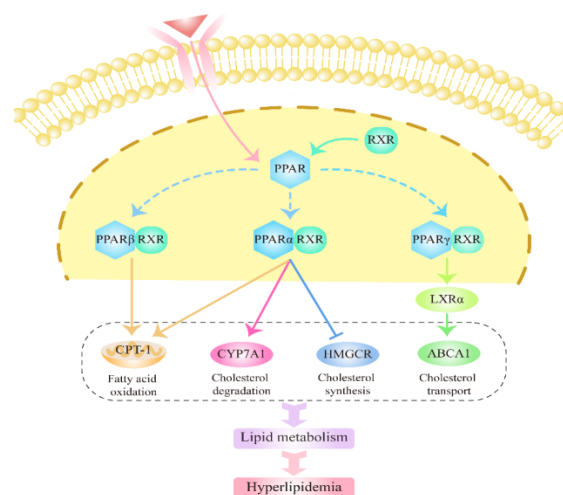


图1 PPAR信号通路

Fig. 1 PPAR signaling pathway

PPAR α 主要在肝脏和棕色脂肪组织等有高能量需求的组织中表达,可促进胆固醇7 α -羟化酶(CYP7A1)、肉碱酯酰转移酶I(CPT-1)的表达,同时也可抑制羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR)的表达^[18],参与脂代谢。HMGCR是胆固醇合成的限速酶,CYP7A1是胆固醇分解成胆汁酸的限速酶,二者对胆固醇的代谢具有重要调节作用;CPT-1是脂肪酸氧化的关键酶,可降低机体脂肪含量,减少TG合成^[19-21]。故PPAR α 激活可通过促进胆固醇代谢和降低TG合成,下调血清中TC和TG水平,减少脂质在肝脏中的堆积。已有研究发现,红树莓提取物100、200、300 mg·kg⁻¹可上调高脂饲料(HFD)诱导的高脂血症模型小鼠肝脏中PPAR α 水平,促进CYP7A1表达,同时抑制HMGCR表达,降低高脂血症小鼠血清中TC水平,表明红树莓提取物可能是PPAR α 的激动剂,通过激活PPAR α 信号通路,调节胆固醇代谢,维持脂代谢平衡^[22]。另有文献报道,山楂提取物250 mg·kg⁻¹干预HFD诱导的高脂血症模型小鼠后,小鼠肝脏中PPAR α 和CPT-1较模型组显著升高,血清TG水平降低,但肝脏中PPAR β/δ 、PPAR γ 的表达较模型组没有变化,表明山楂提取物是通过激活PPAR α ,抑制TG合成,改善脂代谢

紊乱^[23]。

PPAR β/δ 主要在骨骼肌、肝脏和脂肪等组织中表达^[24],通过上调CPT-1水平,促进脂肪酸氧化,抑制TG合成,参与脂质代谢^[25],但目前对PPAR β/δ 参与脂质代谢相关中药研究较少。Jiang等^[26]研究发现,蒙药利肝石榴八味散0.75、1.50 g·kg⁻¹均可提高HFD诱导的代谢相关脂肪性肝病(metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)模型大鼠肝脏中PPAR β/δ 表达,减少肝脏中脂肪酸水平,从而降低血清中TG水平。尽管此研究未测定MAFLD模型大鼠肝脏中CPT-1水平,但由于肝脏中脂肪酸水平下降,可推测利肝石榴八味散通过激活PPAR β/δ ,促进靶基因CPT-1的表达,使脂肪酸氧化增加,降低血清中TG水平,改善HFD诱导的MAFLD,其具体作用机制有待进一步验证研究。

PPAR γ 主要在脂肪组织中表达,通过促进靶基因肝X受体 α (LXR α)的转录,调节脂质代谢^[27]。据文献报道,LXR α 促进靶基因ATP结合盒转运子(ABCA1)表达。ABCA1通过促进胆固醇逆转运,将多余的胆固醇从外周细胞泵出,增加HDL-C的合成,并降低TC和LDL-C水平^[28],改善脂代谢。刘慧芳等^[29]在研究乌药抗高脂血症作用机制研究中发现,乌药醇提取物1、2 g·kg⁻¹可提高HFD诱导的高脂血症模型大鼠肝脏中PPAR γ 、LXR α 和ABCA1的蛋白水平,降低血清中TC和LDL-C水平,增加血清中HDL-C水平,表明乌药通过激活PPAR γ ,促进胆固醇逆转运,从而发挥抗高脂血症作用。补肾降脂方1.644 g·kg⁻¹干预HFD诱导的动脉粥样硬化模型小鼠后,肝脏组织PPAR γ 、LXR α 、ABCA1蛋白表达上调,血清TC、LDL-C含量下降,表明补肾降脂方通过PPAR γ 信号通路,促进胆固醇逆转运,参与脂质代谢调控,进而有效干预动脉粥样硬化^[30]。

以上研究显示,PPAR信号通路可通过调控与脂质代谢生物过程相关靶基因的转录,调节血清中TC、TG、LDL-C和HDL-C水平,且不同中药可通过靶向不同PPAR亚型,发挥降脂作用。

2 AMPK信号通路

AMPK信号通路能够调节机体的能量代谢,维持能量的平衡,与高脂血症、肥胖、糖尿病等多种由能量代谢异常引起的疾病相关^[31]。AMPK是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,被称为“细胞能量调节器”^[32]。当细胞内三磷酸腺苷(ATP)与一磷酸腺苷(AMP)比值降低,或细胞内钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMKK)被高浓度钙离子(Ca²⁺)激活时,AMPK

被磷酸化^[33-34]。磷酸化的AMPK通过多种途径调控机体脂质代谢,主要包括:(1)通过抑制胆固醇合成的限速酶HMGCR,进而抑制TC的合成;(2)通过抑制固醇调节元件结合蛋白1c(SREBP-1c)表达,间接降低其下游的脂肪酸合成酶(FAS)和脂肪合成酶(ACC)表达,降低TG水平;(3)直接抑制ACC活性,ACC表达降低,减少对脂肪酸氧化的关键酶CPT-1抑制,促使脂肪酸氧化,减少TG合成^[35]。见图2。

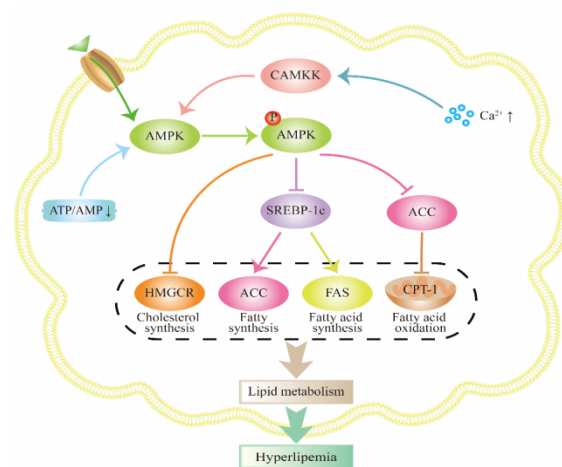


图2 AMPK信号通路

Fig. 2 AMPK signaling pathway

研究发现,大果榆提取物25、50、100 mg·kg⁻¹干预高胆固醇饲料诱导的高脂血症模型大鼠后,肝脏中磷酸化AMPK蛋白表达水平较模型组显著升高,HMGCR、SREBP-1c及ACC的蛋白表达水平较模型组显著降低,血清中TC、TG水平显著降低,表明大果榆提取物通过激活AMPK信号通路,抑制肝脏中TC和脂肪酸的合成,减弱肝脏脂质蓄积,从而降低血清中TC、TG水平,调节脂质代谢^[36]。Sheng等^[37]研究八宝丹对高脂饮食诱导的MAFLD小鼠AMPK信号通路的影响,结果显示,八宝丹25 mg·kg⁻¹促进MAFLD小鼠肝脏中AMPK的磷酸化,降低ACC的表达,并上调CPT-1水平,促进脂肪酸氧化,降低血清中TG水平。表明八宝丹可通过激活AMPK信号通路改善MAFLD小鼠的血脂异常。中药单体成分科罗索酸15、30 mg·kg⁻¹干预泰洛沙泊诱导高脂血症模型小鼠后,肝脏中磷酸化AMPK水平升高,既下调肝脏中HMGCR蛋白水平,降低血清中TC水平,又下调SREBP-1c水平,抑制FAS表达,减少血清TG水平。表明科罗索酸可通过激活AMPK信号通路的2个途径改善高脂血症^[38]。

以上研究显示,AMPK信号通路主要通过调节

血清中TC、TG水平,改善高脂血症。此外,AMPK信号通路作为能量代谢调节的关键通路,还参与调节PPAR信号通路及PI3K-Akt信号通路维持糖脂代谢平衡。刘燕玲等^[39]报道红曲黄素50、100、200 mg·kg⁻¹促进高脂血症小鼠肝脏中AMPK的磷酸化,增加PPAR α 和CPT-1蛋白表达水平,降低血清中TC和TG水平,表明红曲黄素可通过激活AMPK-PPAR α -CPT-1信号通路改善高脂血症。岩黄连总碱25、100 mg·kg⁻¹干预由HFD诱导的MAFLD小鼠后,能够降低小鼠体质量及肝脏指数,上调小鼠肝组织中p-AMPK、p-PI3K、p-Akt蛋白水平,抑制糖原分解,降低血糖浓度和血清中TC、TG和LDL-C水平,表明岩黄连总碱可通过激活AMPK-PI3K-Akt信号通路改善MAFLD脂肪肝小鼠的糖脂代谢紊乱^[40]。

3 cAMP信号通路

cAMP信号通路作为一种重要的细胞内信息传递系统,参与各种细胞增殖、分泌、代谢和凋亡等多种生理过程的调控,与全身各种细胞有密切关系,其中可参与脂肪组织中脂肪细胞的代谢^[41]。cAMP激活蛋白激酶A(PKA)^[42],进而磷酸化激素敏感性脂肪酶(HSL)^[43]。HSL是脂肪水解的限速酶,其可水解脂肪组织中的TG和胆固醇酯^[44-45],使血清中TG和TC水平升高^[46]。因此,激活cAMP信号通路,可促进脂肪水解,从而维持脂质代谢动态平衡。

在多项动物实验中,中药通过cAMP信号通路治疗高脂血症的作用机制得到验证。Zhao等^[47]建立HFD诱导的高脂血症小鼠模型,观察白藜芦醇50 mg·kg⁻¹对cAMP信号通路的影响,结果表明,白藜芦醇通过升高小鼠脂肪组织中cAMP、p-PKA底物和p-HSL蛋白水平,降低血清中TG含量,预防肝脏脂质堆积,改善脂质代谢紊乱。姜黄素是一种天然多酚,50 mg·kg⁻¹姜黄素干预HFD诱导的高脂血症模型小鼠后,小鼠脂肪组织中cAMP、p-PKA底物和p-HSL蛋白水平升高,血清中脂肪酸和TC水平显著降低,血清中TG水平也降低,但不显著,推测其可能是由于给药时间(10 d)太短,具体原因有待进一步研究。由此可见,姜黄素通过激活cAMP信号通路,减少脂肪组织中脂肪水解,降低血清中TC水平,改善高脂血症^[48]。

以上研究提示,cAMP信号通路可通过调节血清中TC和TG水平,改善脂质代谢紊乱。此外,cAMP作为细胞内重要的信号传导分子,其含量受环磷酸鸟苷(cGMP)调控。cGMP含量降低,导致其与磷酸二酯酶结合减少,从而抑制细胞中cAMP的

水解,使cAMP含量升高^[49],进而激活下游因子PKA和HSL的磷酸化,促进脂肪水解,降低血清中TG和TC水平。Zhao等^[50]报道,益气养阴化痰祛瘀方4.8 g·kg⁻¹可降低HFD加链脲佐菌素诱导的2型糖尿病模型大鼠血清中cGMP含量,升高cAMP含量,降低血清中TG、TC和LDL-C水平,改善血脂异常。推测益气养阴化痰祛瘀方可能通过抑制cGMP,降低cAMP水解,促进脂肪的水解从而改善脂质代谢紊乱。

4 Adipocytokine信号通路

Adipocytokine主要由脂肪组织分泌,其中由白色脂肪组织分泌的瘦素(LEP)通过激活Janus激酶(JAK),磷酸化转录激活因子3(STAT3),促使下游靶点肉碱棕榈酰转移酶(CPT-1)的表达^[51]。CPT-1是脂肪酸氧化的一个限速酶,可促进脂肪酸氧化,减少脂肪堆积和TG合成^[52]。因此,Adipocytokine信号通路与脂质代谢关系密切。

石斛合剂由石斛、黄芪、丹参、葛根、生地黄、知母等中药组成,研究表明石斛合剂148 mg·kg⁻¹可以增加高糖高脂饲料喂养结合链脲佐菌素诱导的糖尿病模型大鼠中STAT3、p-STAT3及CPT-1的mRNA和蛋白表达,抑制TG升高趋势,推测其调节脂代谢的作用可能与JAK-STAT3-CPT-1信号传导途径有关^[53]。甘草次酸是甘草的主要活性成分,Chen等^[54]研究发现,甘草次酸15 mg·kg⁻¹干预HFD诱导的高脂血症模型小鼠后,小鼠肝组织中p-JAK和p-STAT3蛋白水平均显著升高,血清中TG水平显著降低,提示甘草次酸可能通过JAK-STAT3-CPT-1信号传导途径,调节下游靶点,减少TG的合成,从而改善高脂血症。

虽然石斛合剂和甘草次酸的实验研究中未测定LEP的含量,但由于其下游靶点JAK、STAT3及CPT-1的表达增加,且血清中TG水平降低,可推测石斛合剂和甘草次酸通过激活Adipocytokine信号通路,参与LEP介导的JAK-STAT3-CPT-1信号传导途径,增加其下游靶点的表达,减少TG的合成,进而维持脂质代谢动态平衡。

5 FXR-SHP信号通路

FXR-SHP信号通路在脂质代谢平衡中发挥一定的作用^[55]。FXR可通过促进SHP的表达,下调靶基因SREBP-1c的水平^[56]。SREBP-1c是调节脂代谢的重要核转录因子,其表达下调,导致脂肪酸合成酶(FAS)减少,降低脂肪酸和TG合成,最终减少脂质在肝脏中的堆积,调节脂质代谢^[57]。

为验证山楂叶总黄酮是否通过FXR-SHP信号通路改善MAFLD,研究发现山楂叶总黄酮40、80、160 mg·kg⁻¹干预高脂饮食诱导的MAFLD模型大鼠后,肝组织中FXR、SHP的mRNA和蛋白表达较模型组明显增加,SREBP-1c、FAS的mRNA和蛋白表达以及TG水平较模型组显著减少,提示山楂叶总黄酮改善NAFLD可能与FXR-SHP信号通路有关^[58]。23-乙酰泽泻醇B是泽泻的主要活性成分,药理研究表明其对肝脏具有保护作用,且23-乙酰泽泻醇B 60 mg·kg⁻¹显著增加蛋氨酸胆碱缺乏饲料诱导NAFLD模型小鼠肝组织中FXR蛋白水平,降低SREBP-1c、FAS蛋白水平以及血清中TG水平,表明23-乙酰泽泻醇B通过激活FXR信号通路,减少脂质在肝脏中的堆积,保护MAFLD模型小鼠肝脏^[59]。综上,FXR-SHP信号通路可通过抑制肝脏脂肪的合成,降低肝脏中TG的含量,从而调节肝脏脂质代谢。

6 PI3K-Akt信号通路

PI3K-Akt信号通路是调节细胞增殖、分化、自噬及凋亡的关键信号通路,也是调控糖代谢的主要信号通路^[60-61]。PI3K-Akt信号通路被激活后,通过磷酸化叉头转录因子(FOXO),抑制机体糖原分解和糖异生,致使葡萄糖产出减少^[62-63]。故当PI3K-Akt信号通路异常,FOXO1表达量增加,导致血糖升高。血糖升高使葡萄糖氧化分解生成乙酰辅酶A(CoA)增加,而乙酰CoA是脂肪酸合成的原料,其水平升高使脂肪酸合成增加,进而使脂肪酸与甘油酯化形成的TG升高,导致血脂异常^[64-65]。因此,PI3K-Akt信号通路可间接调节脂代谢。

黄芪甲苷作为黄芪的主要活性成分,也可调节糖脂代谢。季天娇等^[66]建立高糖高脂饲料喂养结合链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型,观察黄芪甲苷调控糖脂代谢的作用机制,结果发现,黄芪甲苷0.04、0.08 g·kg⁻¹通过升高糖尿病模型大鼠肝脏中PI3K、Akt蛋白表达,降低肝脏中FOXO1蛋白表达,调节血糖水平,并间接调节血清中TC和TG含量。薯蓣皂苷是一种广泛存在于山药和薯蓣根茎中的天然甾体皂苷,其具有降血糖、降血脂、抗炎、保肝等药理作用。采用薯蓣皂苷15、30、60 mg·kg⁻¹干预高脂饮食和链脲佐菌素诱导的2型糖尿病大鼠和采用薯蓣皂苷20、40、80 mg·kg⁻¹干预高脂饮食诱导的2型糖尿病KK-Ay小鼠,结果发现薯蓣皂苷增加2型糖尿病大鼠和KK-Ay小鼠肝脏中PI3K水平及Akt和FOXO1的磷酸化水平,降低肝脏葡萄糖的产生,使血糖和血清中TG含量下降,提示薯蓣皂苷可

通过激活PI3K-Akt信号通路,促进FOXO1磷酸化,改善糖脂代谢紊乱^[67]。黄芪甲苷及薯蓣皂苷通过激活PI3K-Akt信号通路,降低下游靶基因FOXO1表达量,抑制机体糖原分解和糖异生,直接调节糖代谢。尽管黄芪甲苷及薯蓣皂苷调控糖脂代谢的作用机制研究中未测定乙酰CoA和脂肪酸水平,但均降低血清中TG含量,可以推测PI3K-Akt信号通路通过调节糖代谢,间接调控脂代谢。

上述6条信号通路可通过不同的机制参与高脂血症的发生和发展,且这些信号通路并不单独存在,可通过相互影响、相互作用参与脂质代谢。

7 结语与展望

高脂血症作为临床常见疾病,发病率居高不下。目前认为高脂血症的病因是饮食不节、嗜食肥甘厚味、暴饮暴食、好烟喜酒、七情劳伤、好静恶动、生活起居失常和体质禀赋不足等多种原因引起。化学药物在治疗高脂血症方面疗效确定,但长期服用不仅会增加肝肾功损害,而且还影响患者的疗效;中药通过整体观念、辨证论治,对高脂血症患者的治疗更具有针对性和特异性,使中药治疗高脂血症有独特的优势。先前中药治疗高脂血症的研究多集中在临床疗效观察和用药规律总结等方面^[68]。随着现代中医药的发展,越来越多的学者通过基础实验开展中药干预高脂血症的研究,逐步从分子水平揭示中药调脂的机制,使中药调脂更加科学。本文通过整理中药干预高脂血症相关信号通路的文献,发现中药干预高脂血症相关信号通路主要集中在PPAR、AMPK、cAMP、Adipocytokine、FXR-SHP及PI3K-AKT。这一系列信号通路通过调节胆固醇的代谢、脂肪酸合成等生物学过程,参与脂代谢,使中药在干预高脂血症中扮演重要角色。

虽然中药在高脂血症的防治方面有广阔的应用前景,但当前仍存在一定的不足:(1)中药治疗高脂血症相关信号通路的研究往往过于片面,过多集中在中药复方或单味药对某条信号通路的影响,未能体现中药复方“君臣佐使”配伍特色或表明主要的药效成分,有待进一步深入挖掘;(2)中药干预高脂血症信号通路的研究相对薄弱,仍需进一步深入研究。运用现代医药科技与传统中医理论相结合,从多维度、全方面综合研究中药干预高脂血症相关信号通路,为中医药治疗高脂血症提供更全面的理论支撑,使中药在治疗高脂血症方面发挥更好的调脂作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li P C, Tsai I J, Hsu C Y, et al. Risk of hyperlipidemia in women with hysterectomy-A retrospective cohort study in Taiwan [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12956.
- [2] 安冬青, 吴宗贵, 梁 春, 等. 血脂异常中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(3): 262-269.
An D Q, Wu Z G, Liang C, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of dyslipidemia by combination of traditional Chinese and western medicine [J]. Chin Gen Pract, 2017, 20(3): 262-269.
- [3] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
Zhu J R, Gao R L, Zhao S P, et al. Chinese guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in adults (2016 revision) [J]. Chin Circ J, 2016, 31(10): 937-953.
- [4] 王雪利. 自拟化浊降脂汤治疗痰瘀互结型高脂血症42例临床观察 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2019, 36(6): 49-52.
Wang X L. Clinical observation on 42 cases of hyperlipidemia with phlegm and blood stasis binding type treated by self-made Huazhuo Jiangzhi Tang [J]. J Gansu Univ Chin Med, 2019, 36(6): 49-52.
- [5] 胡慧明, 朱彦陈, 于城安, 等. 山楂、决明子、泽泻提取物对高脂血症大鼠血脂水平、肝功能及HMGCR表达的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(10): 2830-2834.
Hu H M, Zhu Y C, Yu C G, et al. Effects of *Hawthorn*, *Cassia* seed and *Alisma orientalis* extracts on blood lipid level, liver function and HMGCR expression in hyperlipidemic rats [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(10): 2830-2834.
- [6] Feng P P, Xu Y F, Tong B Y, et al. Saikosaponin a attenuates hyperlipidemic pancreatitis in rats via the PPAR- γ /NF- κ B signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2): 1203-1212.
- [7] Chhetry M, Jialal I. Lipid lowering drug therapy [J/OL]. (2021-01-29)[2021-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082172/>.
- [8] 申玲玲, 朱春胜, 许石钟. 基于网络药理学的菊苣抗高脂血症作用机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(12): 2300-2306.
Shen L L, Zhu C S, Xu S Z. Research on anti-hyperlipidemia mechanisms of Cichorii Herba based on network pharmacology [J]. Drugs Clin, 2020, 35(12): 2300-2306.
- [9] 陈 维, 王凤荣. 脾虚与高脂血症的相关性浅探 [J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(2): 55-56.
Chen W, Wang F R. Talking about relationship between spleen and hyperlipidemia [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2010, 24(2): 55-56.
- [10] 付晓丽, 展倩丽, 孟繁军, 等. 中医药治疗高脂血症的临床研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 12(12): 1514-1515, 1519.
Fu X L, Zhan Q L, Meng F J, et al. Clinical research progress on chinese tradition medicine treating hyperlipidemia [J]. Chin J Integr Med Cardio /cerebrovascular Dis, 2013, 12(12): 1514-1515, 1519.
- [11] 吴必智, 龙云英, 杨长寿. 化痰活血祛瘀法治疗高脂血症78例的报道 [J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(3): 151-152.
Wu B Z, Long Y Y, Yang C S. Huatan Huoxue Quyu Formulae on hyperlipidemia: 78 Cases Report [J]. J Guiyang Coll Tradit Chin Med, 2013, 35(3): 151-152.
- [12] 漆 军. 中西医结合治疗高脂血症的体会 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(5): 104-105.
Qi J. Experience of treating hyperlipidemia with integrated traditional Chinese and Western Medicine [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2014, 12(5): 104-105.
- [13] 崔小数, 曹 珊, 陈 芳, 等. 高脂血症的中医研究概述 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(3): 139-142.
Cui X S, Cao S, Chen F, et al. Overview of the research of traditional Chinese medicine on hyperlipidemia [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2020, 18(3): 139-142.
- [14] 杨金果, 汤献文, 严权浩. 黄连温胆汤治疗高脂血症临床疗效观察 [J]. 名医, 2020(10): 313-314.
Yang J G, Tang X W, Yan Q H. Clinical effect of Huanglian Wendan Decoction on hyperlipidemia [J]. Renowned Dr, 2020(10): 313-314.
- [15] 李优磊. PPAR信号通路在调控猪皮下脂肪与肌肉脂肪差异沉积中的作用及机制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2018.
Li Y L. The differential function and mechanism of PPAR signaling in regulation of porcine subcutaneous and intramuscular fat depositon [D]. Yangling: Northwest A & F University, 2018.
- [16] 王天源, 王晓慧. 有氧运动对糖尿病大鼠PPAR α 信号通路的影响及其与PPAR γ 关系 [J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(4): 312-317.
Wang T Y, Wang X H. Effects of aerobic exercise on PPAR α signaling in diabetes rats and its association with PPAR γ [J]. Chin J Appl Physiol, 2020, 36(4): 312-317.
- [17] 胡 越, 许 军, 刘燕华, 等. PPAR α 激动剂降血脂作用的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(1): 118-124.
Hu Y, Xu J, Liu Y H, et al. Advances in lipid-lowering effect of PPAR α agonists [J]. J China Pharm Univ, 2016, 47(1): 118-124.

- [18] Giordano Attianese G M P, Desvergne B. Integrative and systemic approaches for evaluating PPAR β/δ (PPARD) function [J]. Nucl Recept Signal, 2015, 13: e001.
- [19] 李成鹏, 雷杰, 祝炜, 等. 基于PPAR信号通路探讨辛温通阳中药对动脉粥样硬化大鼠的保护性机制 [J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(1): 9-13.
- Li C P, Lei J, Zhu W, et al. Study on the protective mechanism of Xinwen Tongyang Chinese herbal medicine on atherosclerosis rats based on PPAR signaling pathway [J]. J Hubei Univ Chin Med, 2020, 22(1): 9-13.
- [20] 孟祥雪, 宋冰, 叶盛开. Toll样受体4基因敲除对高脂饮食诱导的肥胖小鼠骨骼肌AMPK-ACC-CPT-1B的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(21): 2567-2571.
- Meng X X, Song B, Ye S K. Effect of Toll like receptor 4 knockout on skeletal muscle AMPK-ACC-CPT-1B in obese mice induced by high fat diet [J]. Chin J Immunol, 2020, 36(21): 2567-2571.
- [21] 于露, 鲁海菲, 李若绮, 等. 双藜调脂汤对高胆固醇血症大鼠肝组织SRB1/CYP7A1/FXR信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 47-55.
- Yu L, Lu H F, Li R Q, et al. Effect of Shuangyu Tiaozi Decoction on SRB1/CYP7A1/FXR signaling pathway in liver of hypercholesterolemic rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(3): 47-55.
- [22] Tu L J, Sun H J, Tang M M, et al. Red raspberry extract (*Rubus idaeus* L shrub) intake ameliorates hyperlipidemia in HFD-induced mice through PPAR signaling pathway [J]. Food Chem Toxicol, 2019, 133: 110796.
- [23] Niu C S, Chen C T, Chen L J, et al. Decrease of blood lipids induced by Shan-Zha (fruit of *Crataegus pinnatifida*) is mainly related to an increase of PPAR α in liver of mice fed high-fat diet [J]. Horm Metab Res, 2011, 43(9): 625-630.
- [24] Toral M, Romero M, Jiménez R, et al. Carnitine palmitoyltransferase-1 up-regulation by PPAR- β/δ prevents lipid-induced endothelial dysfunction [J]. Clin Sci (Lond), 2015, 129(9): 823-837.
- [25] Giordano Attianese G M P, Desvergne B. Integrative and systemic approaches for evaluating PPAR β/δ (PPARD) function [J]. Nucl Recept Signal, 2015, 13: e001.
- [26] Jiang Y Z, Chen L, Wang H, et al. Li-Gan-Shi-Liu-Ba-Wei-San improves non-alcoholic fatty liver disease through enhancing lipid oxidation and alleviating oxidation stress [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 176: 499-507.
- [27] Kang H J, Cinn Y G, Hwang S J, et al. Up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ in perennial allergic rhinitis [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 132(11): 1196.
- [28] Phillips M C. Is ABCA1 a lipid transfer protein? [J]. J Lipid Res, 2018, 59(5): 749-763.
- [29] 刘慧芳, 黄建波, 黄敏聪, 等. 乌药调节胆固醇逆转运抗高脂血症作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1795-1802.
- Liu H F, Huang J B, Huang M C, et al. Study on anti-hyperlipidemia effect of *Linderae Radix* via regulating reverse cholesterol transport [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(7): 1795-1802.
- [30] 贾庆玲, 申定珠. 补肾降脂方通过PPAR γ -LXR α -ABCA1通路干预ApoE(-/-)小鼠动脉粥样硬化的效应机制 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(4): 85-91.
- Jia Q L, Shen D Z. Effect mechanism of Bushen Jiangzhi recipe on atherosclerosis in ApoE-/- mice through PPAR γ -LXR α -ABCA1 Pathway [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2020, 54(4): 85-91.
- [31] 岳薇薇, 阿克拜尔·乌普, 王卫群. 盐酸小檗碱对链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠AMPK信号通路的调节作用及肾组织保护作用研究 [J]. 中医药导报, 2020, 26(16): 1-5.
- Yue W W, AKBAR U, Wang W Q. Regulatory effect of berberine hydrochloride on AMPK signal pathway and renal protective effect in streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 26(16): 1-5.
- [32] Salt I P, Hardie D G. AMP-activated protein kinase: An ubiquitous signaling pathway with key roles in the cardiovascular system [J]. Circ Res, 2017, 120(11): 1825-1841.
- [33] Hawley S A, Ross F A, Russell F M, et al. Mechanism of activation of AMPK by Cordycepin [J]. Cell Chem Biol, 2020, 27(2): 214-222.e4.
- [34] 龚美蓉, 曹晨, 陈凤丽, 等. 电针对肥胖大鼠骨骼肌AMPK/ACC/CPT-1信号通路的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(4): 489-493.
- Gong M R, Cao C, Chen F L, et al. Effect of electroacupuncture on AMPK/ACC/CPT-1 signaling pathway in skeletal muscle of obese rats [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2020, 36(4): 489-493.
- [35] 孙乐, 贺震旦, 杨润梅, 等. 粗壮女贞总苷降脂作用及其基于AMPK通路的降脂作用机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(8): 1073-1079.
- Sun L, He Z D, Yang R M, et al. Hypolipidemic activity of total phenylpropanoid glycosides from *Ligustrum robustum* (Roxb.) Blume and its mechanisms on AMPK pathway [J]. Chin Pharmacol Bull, 2017, 33(8): 1073-1079.
- [36] Han H J, Song X J, Yadav D, et al. *Ulmus macrocarpa* Hance modulates lipid metabolism in hyperlipidemia via

- activation of AMPK pathway [J]. PLoS One, 2019, 14(5): e0217112.
- [37] Sheng D D, Zhao S M, Gao L, et al. BabaoDan attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via activation of AMPK signaling [J]. Cell Biosci, 2019, 9: 77.
- [38] Zhang J X, Feng W J, Liu G C, et al. Corosolic acid attenuates hepatic lipid accumulation and inflammatory response via AMPK/SREBPs and NF- κ B/MAPK Signaling Pathways [J]. Am J Chin Med, 2020, 48(3): 579-595.
- [39] 刘燕玲, 吴美玲, 胡莹, 等. 红曲黄素对高脂血症小鼠血脂及肝脏 AMPK α ACC、PPAR- α 、CPT1 蛋白表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2019, 26(3): 351-356.
Liu Y L, Wu M L, Hu Y, et al. Effects of ankaflavin on blood lipid and expressions of AMPK α , ACC, PPAR- α and CPT1 protein in livers of hyperlipidemic mice [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2019, 26(3): 351-356.
- [40] 陈萍, 鞠霖杰, 成俊, 等. 岩黄连总碱对代谢相关脂肪性肝病小鼠的治疗作用及分子机制研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 468-477.
Chen P, Ju L J, Cheng J, et al. Study on effect and molecular mechanism of *Corydalis saxicola* total alkaloids on nonalcoholic fatty liver mice [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(3): 468-477.
- [41] 钟瑶, 朱琦. 淋巴瘤和 cAMP 信号通路 [J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(6): 556-560.
Zhong Y, Zhu Q. Lymphoma and cAMP signaling pathway [J]. China Oncol, 2016, 26(6): 556-560.
- [42] 佟海英, 乌吉斯古冷, 白亮凤, 等. 槟榔十三味丸对抑郁模型大鼠海马和前额叶皮层 AC-cAMP-PKA 信号通路的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(10): 1946-1950.
Tong H Y, Wu J, Bai L F, et al. Effects of Betel Shisanwei ingredients pill on AC-cAMP-PKA signal transduction pathways in *Hippocampus* and prefrontal cortex of depressive rats [J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(10): 1946-1950.
- [43] Ge M, Guo R, Lou H X, et al. Extract of *Paecilomyces hepiali* mycelia induces lipolysis through PKA-mediated phosphorylation of hormone-sensitive lipase and ERK-mediated downregulation of perilipin in 3T3-L1 adipocytes [J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 326.
- [44] 王瑞, 罗俊生, 关宁, 等. 胆固醇酯水解酶与缺血性脑血管病的关系 [J]. 解剖科学进展, 2010, 16(4): 367-369.
Wang R, Luo J S, Guan N, et al. Relationship of cholesterol ester hydrolase with ischemic cerebrovascular disease [J]. Prog Anat Sci, 2010, 16(4): 367-369.
- [45] 刘桂, 王晓慧. 运动和饮食干预对脂肪甘油三酯水解酶的影响及其机制研究现状 [J]. 中国运动医学杂志, 2014, 33(1): 74-78.
Liu G, Wang X H. Effect of exercise and diet intervention on triglyceride hydrolase and its mechanism [J]. Chin J Sports Med, 2014, 33(1): 74-78.
- [46] 王宇, 曹中朝. 糖耐量异常患者早期肾损伤的相关研究进展 [J]. 转化医学电子杂志, 2015, 2(10): 129-133.
Wang Y, Cao Z C. Research development of early renal damage of patients with abnormal glucose tolerance [J]. E J Transl Med, 2015, 2(10): 129-133.
- [47] Zhao W J, Li A Y, Feng X, et al. Metformin and resveratrol ameliorate muscle insulin resistance through preventing lipolysis and inflammation in hypoxic adipose tissue [J]. Cell Signal, 2016, 28(9): 1401-1411.
- [48] Wang L L, Zhang B L, Huang F, et al. Curcumin inhibits lipolysis via suppression of ER stress in adipose tissue and prevents hepatic insulin resistance [J]. J Lipid Res, 2016, 57(7): 1243-1255.
- [49] Sadek M S, Cachorro E, El-Armouche A, et al. Therapeutic implications for PDE2 and cGMP/cAMP mediated crosstalk in cardiovascular diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7462.
- [50] Zhao J, Cai C K, Xie M, et al. Investigation of the therapy targets of Yi-Qi-Yang-Yin-Hua-Tan-Qu-Yu recipe on type 2 diabetes by serum proteome labeled with iTRAQ [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 224: 1-14.
- [51] 王春灵, 张园, 管又飞, 等. 瘦素在脂质代谢中的调控作用 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2009, 25(10): 896-902.
Wang C J, Zhang Y, Guan Y F, et al. Leptin and the regulation of carbohydrate and lipid metabolism [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2009, 25(10): 896-902.
- [52] 吴铁梅, 闫素梅, 格日乐玛. 脂肪细胞因子对动物脂类代谢的调控机理 [J]. 动物营养学报, 2016, 28(10): 3034-3041.
Wu T M, Yan S M, Gerelmaa. Regulating mechanisms of adipocytokines in animal lipid metabolism [J]. Chin J Animal Nutr, 2016, 28(10): 3034-3041.
- [53] 郑晓玲. 石斛合剂序贯疗法对糖尿病模型大鼠脂代谢的影响及相关机制研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2013.
Zheng X L. Effects of *Dendrobium* mixture sequential therapy on high sugar rats which made from the high fat and sugar joint STZ [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2013.
- [54] Chen Y N, Lu W, Jin Z Y, et al. Carbenoxolone ameliorates hepatic lipid metabolism and inflammation in obese mice induced by high fat diet via regulating the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol,

- 2019, 74: 105498.
- [55] 张峻崎, 祁飞, 徐加敏, 等. 核受体 FXR 调控 SHP 的机制及 FXR-SHP 轴在肝脏中作用的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(3): 592-596.
- Zhang J Q, Qi F, Xu J M, et al. Progress in the regulation of SHP by farnesoid X receptor and the functions of FXR-SHP axis in liver [J]. Prog Mod Biomed, 2018, 18(3): 592-596.
- [56] Zhong D D, Xie Z W, Huang B Y, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide alleviates hepatosteatosis via modulating bile acid metabolism dependent on FXR-SHP/FGF [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(3): 1163-1179.
- [57] 余婕, 闫梦真, 陈桂婷, 等. 青砖茶水提物对 HepG2 细胞脂肪变性的干预作用 [J]. 三峡大学学报(自然科学版), 2020, 42(2): 107-112.
- Yu J, Yan M Z, Chen G T, et al. Intervention effect of water extract of green brick tea on steatosis of HepG2 cells [J]. J China Three Gorges Univ Nat Sci, 2020, 42(2): 107-112.
- [58] 陆永娟, 陈芝芸, 何蓓晖, 等. 山楂叶总黄酮对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏 FXR/SREBP-1c 表达的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(9): 634-637.
- Lu Y J, Chen Z Y, He B H, et al. Effect of hawthorn leaf flavonoids on the expression of FXR/SREBP-1c in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2018, 53(9): 634-637.
- [59] Meng Q, Duan X P, Wang C Y, et al. Alisol B₂₅-acetate protects against non-alcoholic steatohepatitis in mice via farnesoid X receptor activation [J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(1): 69-79.
- [60] 吴金梅. 基于 PI3K/Akt 和 APN/AMPK 信号通路探讨黄芪葛根配伍对糖尿病大鼠骨骼肌糖脂代谢的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- Wu J M. Effects of Astragali Radix-Puerariae Lobatae Radix compatibility on glycometabolism in Skeletal muscle of diabetic rats based on PI3K/Akt signal pathway [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [61] 赵金龙, 曾令烽, 梁桂洪, 等. 基于信号通路的中药有效成分治疗骨质疏松机制研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(23): 6084-6094.
- Zhao J L, Zeng L F, Liang G H, et al. Research progress on mechanism of active components of Chinese materia medica in treatment of osteoporosis based on signaling pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(23): 6084-6094.
- [62] 丛金凤, 范颖, 李新, 等. 基于析因设计探讨黄芪葛根汤有效组分对糖尿病大鼠肝脏 PI3K/Akt 信号转导通路的影响 [J]. 中医学报, 2020, 35(4): 815-820.
- Cong J F, Fan Y, Li X, et al. Effect of effective components of Huangqi Gegen Decoction on PI3K/Akt signal transduction pathway in diabetic rats with factorial design [J]. Acta Chin Med, 2020, 35(4): 815-820.
- [63] 马欢, 高楠楠, 陈俞如, 等. 糖通饮对 2 型糖尿病大鼠胰腺组织 PI3K-AKT 通路的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(1): 50-55.
- Ma H, Gao N N, Chen Y R, et al. The effect of Tangtongyin formula on the PI3K-AKT signaling pathway in the pancreas of type 2 diabetic rats [J]. J Guizhou Med Univ, 2020, 45(1): 50-55.
- [64] 蒋左玉, 熊铎龙, 姚俊杰. 葡萄糖和维生素 C 对普安银鲫卵黄囊仔鱼 ACC、FAS 及 CPT1 活性的影响 [J]. 动物学杂志, 2014, 49(6): 904-912.
- Jiang Z Y, Xiong H L, Yao J J. Effects of glucose and vitamin C on activities of ACC, FAS and CPT I during yolk-sac larva development of *Carassius auratus* gibelio [J]. Chin J Zool, 2014, 49(6): 904-912.
- [65] 王晓艳, 李伟霞, 张辉, 等. 五味子-甘草配伍的调血脂作用及对甘油三酯合成途径的影响 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(1): 136-142.
- Wang X Y, Li W X, Zhang H, et al. Influence of *Schisandrae Fructus* and compatible with *Glycyrrhiza* on level of serum lipids and synthesis pathway of triglyceride [J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(1): 136-142.
- [66] 季天娇, 王中元, 朱云峰, 等. 黄芪甲苷调节 PI3K/Akt/FoxO1 通路抑制糖尿病大鼠肝糖异生 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 78-86.
- Ji T J, Wang Z Y, Zhu Y F, et al. Effect of astragaloside IV in regulating PI3K/Akt/FoxO1 pathway and inhibiting hepatic gluconeogenesis in diabetic rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(1): 78-86.
- [67] Xu L N, Yin L H, Jin Y, et al. Effect and possible mechanisms of dioscin on ameliorating metabolic glycolipid metabolic disorder in type-2-diabetes [J]. Phytomedicine, 2020, 67: 153139.
- [68] 杨静云, 李宇兴, 赖永勤, 等. 山楂、泽泻、决明子与红曲霉混合发酵产物对高血脂大鼠调脂作用研究 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1369-1373.
- Yang J Y, Li Y X, Lai Y Q, et al. Lipid regulating effect of mixture fermentation products of *Crataegi Fructus*, *Alismatis Rhizoma*, and *Cassiae Semen* with *Monascus purpureus* on hyperlipidemic rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(7): 1369-1373.